FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 90

La Stérilisation des Coprocultures positives dans la Convalescence des Fièvres Typhoïdes

(Travail du Service du Professeur Agrégé Antoine RAYBAUD)

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 30 Juillet 1957

PAR

Laurence ANTONI

Née le 31 Mai 1930, à Montpellier

Ancienne Élève de l'École du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

- M. le Professeur BLANC — *Président*
- M. le Professeur BRAHIC, — *Assesseurs*
- M. le Professeur Agrégé DESANTI — *Assesseurs*
- M. le Prof. Ag. ANTOINE RAYBAUD — *Assesseurs*
- Médecin Commandant MARTIN — *Assesseurs*

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 7

La Stérilisation des Coprocultures positives dans la Convalescence des Fièvres Typhoïdes

(Travail du Service du Professeur Agrégé Antoine RAYBAUD)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

La Stérilisation des Coprocultures positives dans la Convalescence des Fièvres Typhoïdes

(Travail du Service du Professeur Agrégé Antoine RAYBAUD)

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 30 Juillet 1957

PAR

Laurence ANTONI

Née le 31 Mai 1930, à Montpellier

Ancienne Élève de l'École du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

- M. le Professeur BLANC — *Président*
- M. le Professeur BRAHIC, — *Assesseurs*
- M. le Professeur Agrégé DESANTI — *Assesseurs*
- M. le Prof. Ag. ANTOINE RAYBAUD — *Assesseurs*
- Médecin Commandant MARTIN — *Assesseurs*

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 7

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, MONGES, MOIROUD OLMER, RIMATTEI, ROCHE.

Secrétaire principal : J. COMTE — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique chirurgicale	N...
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	De VERNEJOUL
Clinique dermato-syphiligraphique	CHARPY
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	POURSINES
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER J.
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine préventive	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	DOR.
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Stomatologie	MARONNEAUD
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX
Professeur sans chaire	DONNET

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
DEPIED
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
J. MERCIER
MOURGUE
PASTOR
PAYAN
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. APPAIX
BERNARD René
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
METRAS
MONGES Henri
MOUREN
OLLIVIER
ORSINI
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
VAGUE

Chargés des fonctions de Maître de Conférences

Histologie ..... M. STAHL

A MA MERE ET A MON PERE

Je leur dédie cette thèse, sincère témoignage de reconnaissance infinie et d'immense amour filial.

A NICOLE ET JACQUES

Très affectueusement.

AU DOCTEUR MASSIANI

Qui a fait naître en moi la vocation médicale.

AU DOCTEUR RINALDI

Qui fut pour moi un exemple.

AU DOCTEUR GUENOUN

En souvenir de quatre années d'études passées ensemble au cours desquelles nous avons beaucoup apprécié sa franche camaraderie.

AU DOCTEUR JANINE RICHAUD

Charmante camarade d'études.

Monsieur le Professeur BLANC,

Professeur de Clinique Exotique,
Médecin Général des Troupes Coloniales,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Il nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.

Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance et notre entier dévouement.

Monsieur le Professeur BRAHIC,

Professeur de Bactériologie et Pathologie Générale,
Médecin des Hôpitaux.

En hommage respectueux.

Monsieur le Professeur DESANTI,

Professeur d'Hygiène et de Médecine Sociale.

En hommage respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé ANTOINE RAYBAUD,

Chevalier de la Légion d'Honneur.
Médecin des Hôpitaux,

Nous lui devons l'idée de ce travail.

Il apporta à nos recherches le secours de sa parfaite compétence et fut toujours pour nous un Maître d'une infinie bonté.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre entier dévouement et de notre immense reconnaissance.

A Monsieur le Médecin Commandant MARTIN,

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Professeur Agrégé du Service de Santé Colonial.

Pendant un an, il nous fit bénéficier, dans son service, de son précieux enseignement. Nous avons apprécié son immense bonté.

Nous le remercions pour tout ce qu'il nous a enseigné de médical et d'humain et pour l'affectueuse bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE,

A MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES,

et en particulier

A Monsieur le Médecin-Colonel BLAN,

Officier de la Légion d'Honneur,
Médecin-Chef de l'Hôpital Michel-Lévy.

Nous le remercions pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé et l'assurons de notre respectueux dévouement.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE ET DU DETACHEMENT DE MARSEILLE,

A LA SYMPATHIQUE EQUIPE DU SERVICE DE MEDECINE OFFICIERS DE L'HOPITAL MICHEL-LEVY.

A TOUS CEUX QUI, AU COURS DE MES ETUDES, M'ONT APPORTE LE RECONFORT DE LEUR SYMPATHIE OU DE LEUR AMITIE.

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE MORTS AU CHAMP D'HONNEUR.

I

INTRODUCTION

La guérison d'une fièvre typhoïde exige, pour être complète, non seulement le retour à la normale de l'état général et de l'état viscéral du patient avec constitution d'une immunité spécifique, mais encore la disparition totale des germes virulents de l'intestin.

L'intérêt de cette disparition ne regarde pas seulement le malade, mais aussi la collectivité.

Elle est à l'origine de toutes les mesures prophylactiques.

Le Chloramphénicol (chloracétamido-paranitrophénylpropane-diol) est l'antibiotique de choix du bacille d'Eberth et des paratyphiques.

Sous son action, on voit, dans la généralité des cas, la fièvre décroître rapidement ou même brusquement, la splénomégalie se réduire, la lucidité revenir et la crise s'établir.

Quelquefois cependant les phénomènes physiques, fonctionnels et généraux tardent à s'amender, les réactions sérologiques (production d'anticorps) ne se font pas et même les accidents graves du syndrome de Reilly peuvent survenir.

Malgré ce, les bénéfices du médicament restent considérables.

Il resterait à prouver que l'efficacité peut en être totale et qu'on peut obtenir, grâce à l'antibiotique fongique, la stérilisation définitive de l'organisme. Ce problème ne peut être résolu que par la mise en œuvre systématique de la coproculture durant et après la maladie.

En 1954, un très intéressant travail de notre camarade Paul Herdt attirait l'attention sur l'influence de la thérapeutique antibiotique sur l'évolution épidémiologique de la fièvre typhoïde.

Etudiant à cette occasion les résultats des coprocultures rapportés par de nombreux auteurs, on remarque tout de suite que la concordance est loin d'être établie.

— Montana constate la négativité de la coproculture dès le premier jour chez 7 malades.

— Martin, dans 57 % des cas, en deux jours ;
— Mattéi confirme les chiffres de Martin, dans 92 % des cas, en huit jours.

— Douglas stérilise un porteur de germes invétéré en quatre jours.

— Rumball et Moore stérilisent un porteur de germes invétéré avec deux cures (?) de Chloramphénicol.

Tandis que :

— Hill, Armstrong, Sedaillan, Benhamou observent la fréquence de 50 % de coprocultures positives plusieurs semaines après la guérison clinique.

— Hugues ne parvient pas à stériliser tous ses malades en deux semaines

Et Woodward, Smadel et Ley font les mêmes constatations.

L'explication de pareilles discordances est difficile.

On peut, semble-t-il, avec assez de vraisemblance, admettre comme justifiée cette opinion de Vanderweit et Alexandra Vicius que la stérilisation n'est possible que si la bile ne contient pas de germes.

Il est probable que toute l'explication ne tient pas dans cette affirmation et l'on peut affirmer avec Cephalu que « le problème des porteurs de germes n'est pas résolu par la chloromycétine ».

Les résultats qu'apporte Herdt ne sont pas très différents des précédents.

On peut s'étonner, pourtant, de lire sous sa plume que « Si l'on tient compte que la chloromycétine écourte la durée de la maladie, nous voyons que *seulement* (c'est nous qui soulignons), 20 % des malades rejoignent leur domicile porteurs de germes. »

C'est en effet au taux de 21 % (4 malades sur 19) que se présentent chez cet auteur les coprocultures positives après 20 jours de traitement.

De ces chiffres il est intéressant de rapprocher ceux de Gevaudan qui trouve, avant traitement, 9 coprocultures positives dont 3 restent positives après traitement par la chloromycétine, soit 33 % de persévérance microbienne.

On peut encore rapporter, d'après Herdt, les résultats d'une enquête de la Caisse nationale de Sécurité Sociale portant sur 667 malades :

Lorsque le traitement par l'antibiotique a duré moins de 10 jours le taux de coprocultures positives est de 40 %.

Il passe à 18 % après un traitement de 21 jours et tombe à 9 % lorsque le traitement a été prolongé au delà de trois semaines.

Nous considérons que 9 % est encore trop.

C'est dans le but de l'amener à 0 % que nous avons entrepris ce travail qui cherche à dégager :

— dans une première partie : l'influence du traitement sur la négativation de la coproculture et, par conséquence, à s'intéresser au cas des porteurs de germes et

— dans une deuxième partie : un traitement efficace de ces parasitoses bactériennes prolongées, pour que plus aucun malade ne rejoigne son domicile porteur de germes.

II

LA COPROCULTURE DANS LA FIEVRE TYPHOIDE

La coproculture est un examen de laboratoire simple et facile à réaliser tant du point de vue prélèvement que technique : Elle consiste à ensemencer des selles sur différents milieux de culture et à identifier les microbes qui poussent.

Elle présente un intérêt particulier au cours des Salmonelloses, car les bacilles typhiques et paratyphiques sont les hôtes de l'intestin.

Elle aide le clinicien à poser un diagnostic, quand hémoculture ou séro-diagnostic ne peuvent être pratiqués.

Alors que l'hémoculture est souvent difficile à réaliser en dehors du milieu hospitalier, la recherche des germes dans les selles, faciles à transporter au laboratoire, a pris aujourd'hui grâce à la simplicité des techniques bactériologiques, une place importante dans le diagnostic des Salmonelloses.

Des études très complètes ont été consacrées en France à cette question par Le Minor, Jude, Sohier.

La recherche des germes du groupe typhique dans les selles se fait suivant deux groupes de méthodes :

— *Les méthodes d'isolement :*

Elles permettent d'obtenir directement sur les plaques de gélose des colonies de Salmonella lorsque celles-ci sont suffisamment nombreuses dans les selles. Ces méthodes sont basées sur les propriétés fermentatives différentes des microbes vis-à-vis de certains constituants du milieu et permettent une lecture aisée des colonies.

— *Les méthodes d'enrichissement :*

Elles utilisent en général les milieux liquides dans lesquels un antiseptique entrave la croissance des germes non pathogènes, sans influencer celle des typhiques ou autres Salmonella. En effet, l'isolement des bacilles typhiques ou paratyphiques dans les selles n'est pas toujours facile, car ils sont en petit nombre et leur culture peut être gênée par l'abondance du colibacille. On a proposé d'utiliser des milieux renfermant des antiseptiques variés, capables d'entraver plus ou moins la végétation du colibacille sans nuire au développement des bacilles typhiques : Le vert malachite à 1/3.000

(Loffler), le vert brillant (Conradi), la fuschine (Endo). Sur gélose lactosée-tournesolée, le colibacille fait virer le milieu en rouge, les bacilles typhiques et paratyphiques ne modifient pas sa couleur.

L'identification se fait ensuite par la mise en évidence des caractères distinctifs de ces germes :

— mobilité,
— trouble du bouillon avec ondes moirées,
— absence de production d'indol,
— action sur le rouge neutre et sur la gélose au plomb,
— agglutinabilité par les sérums spécifiques expérimentaux.

A. - Techniques d'applications.

1) Milieux de culture utilisés.

Depuis 1906, de nombreux chercheurs se sont attachés à l'étude d'un milieu permettant de déceler les bacilles typhiques et paratyphiques dans les selles. Les milieux d'isolement sont très nombreux :

— gélose lactosée tournesolée,
— milieu d'Endo à la fuschine,
— milieu de Gaethgens à la fuschine et à la caféine,
— milieu de Chantemesse à l'acide phénique,
— milieu de Kindborg à la fuschine acide-vert malachite,
— milieu de Conradi au vert brillant - acide picrique.

Ces milieux ne gênent que le colibacille, mais n'entravent pas le développement du protéus.

Milieux plus récents :

— milieu au vert brillant-rouge de phénol de Kristensen, Lester et Jurgens, modifié par Kauffmann,
— milieu au sulfite de bismuth de Wilson et Blair,
— milieu de Drigalski, modifié par Kauffmann : Gélose lactosée contenant du cristal violet, du tournesol et du thiosulfate de soude.

2) Méthodes :

a) Méthode de Muller-Kauffmann :

Elle consiste à enrichir le prélèvement original par ensemencement sur milieu liquide à base de bile, tétrathionate de sodium et vert brillant, puis à repiquer sur gélose ou lactose, rouge de phénol, vert brillant.

En voici la préparation :

A 500 ml de milieu au tétrathionate, on ajoute une solution de vert brillant au 1/2.000 et 20 ml de bile de

bœuf stérile et concentrée. Le tout est bien mélangé, puis réparti directement en tubes. Les tubes seront stérilisés pendant une demi-heure à l'autoclave et pourront ainsi être conservés très longtemps.

Le milieu est de couleur vert-clair et, peu à peu, prend une teinte vert-brun.

Ensemencement du milieu :

On répartit au moyen d'une pipette, plusieurs gouttes d'une émulsion épaisse de selles. Puis on porte à l'étuve à 37°.

Après cinq heures d'étuve, on prélève une anse que l'on réensemence sur plaque de Drigalski, que l'on laissera vingt-quatre heures à l'étuve pour éviter l'envahissement par le protéus.

Grâce à cette méthode, l'antigène H des Salmonella n'est pas endommagé.

b) Méthode de Wilson-Blair ; elle est basée sur le principe suivant :

Le bacille typhique, en présence d'un hydrate de carbone qu'il est susceptible de dégrader, est capable de réduire un sulfite en sulfure.

Une certaine combinaison de bismuth et de sulfite de sodium donnerait un milieu sélectif d'enrichissement pour le bacille typhique et, en même temps, supprimerait partiellement ou complètement le colibacille.

Dans les cas typiques, les colonies de bacilles typhiques sont petites, plates, sèches, d'apparition précoce et quand elles sont isolées, noires, avec un éclat métallique. Les colonies de bacilles typhiques apparaissent après vingt-quatre heures. Celles de paratyphiques après quarante-huit heures :

Composition du milieu :

A 100 ml de gélose fondue sont additionnés :
Solution de glucose à 20 % : 5 ml.
Solution de sulfite de sodium anhydre à 20 % : 10 ml.
Solution standard de bismuth : 5 ml.
Après ébullition de deux minutes, on ajoute :
Phosphate disodique anhydre : 1 g.
Solution de sulfate ferreux cristallisé à 8 % : 1 ml.
Solution aqueuse de vert brillant à 1 % : 0,5 ml.

c) *Technique proposée par* Le Minor :

Chaque selle examinée est diluée dans un peu d'eau physiologique stérile.

Ensemencement :

Avec une pipette Pasteur, on ensemence environ 2 ml de l'émulsion obtenue :

— D'une part, sur les milieux liquides d'enrichissement de Muller-Kauffmann et de Wilson-Blair.

— D'autre part sur les milieux solides de Drigalski, de Wilson-Blair et sur gélose au vert-brillant.

On porte à l'étuve pendant cinq heures.

On obtient des colonies isolées que l'on repique :

Repiquage :

On repique chacune des colonies sur un des trois milieux solides précédents.

On obtient :

— Des colonies bleues sur milieu de Drigalski,
— Des colonies roses sur gélose au vert-brillant,
— Des colonies noirâtres sur milieu de Wilson-Blair.

On étudie ensuite successivement :

— La morphologie,
— Les caractères biochimiques,
— La structure antigénique,
— Le pouvoir pathogène,
— L'agglutination vis-à-vis des sérums anti-Eberth, anti-para A et anti-para B,

de chacune des colonies.

Technique utilisée dans nos explorations

Les selles sont recueillies dans une boîte de Pétri stérile et vont être réparties.

1) Dans une boîte de Pétri dans laquelle on aura coulé du milieu de Chapmann modifié (pour isolement du staphylocoque) et asséché.

L'étalement des matières fécales s'y fera en carré. Le séjour à l'étuve sera de 24 heures.

Après ce délai, on explore la flore microbienne : coli, staphylocoque, Eberth.

2) Dans un tube stérile contenant du milieu de Muller-Kaufmann et qu'on laissera à l'étuve 24 heures.

Après ce délai, on prélèvera dans ce tube une partie du liquide (quelques gouttes) avec laquelle on tracera un carré sur le milieu Salmonella-Shigella, coulé en boîte de Pétri.

Cet ensemencement est exploré après 24 heures.

Le contenu du tube renfermant le Muller-Kauffmann est étalé sur lame et coloré au Gram.

B. - Intérêt diagnostique de la coproculture.

La présence de Salmonella typhi dans les selles, se manifeste de la première à la troisième semaine de la maladie, avec un maximum aux alentours de la fin de la deuxième semaine, pour Wilson et Miles.

Cela tient peut-être à l'élimination des plaques de Peyer qui déversent, à ce moment-là, des masses de microbes dans la cavité intestinale.

La coproculture peut donc aider utilement au diagnostic. Chez les sujets non traités on retrouve une coproculture positive dans 80 % des cas entre le douzième et le vingt-cinquième jour. Au début de la maladie, la coproculture donne, moins souvent que l'hémoculture, des résultats positifs chez les sujets non traités. L'administration de chloramphénicol fait très rapidement disparaître les germes du sang.

Par contre, la coproculture reste positive dans les premiers jours du traitement. Elle revêt de ce fait une importance diagnostique toute particulière lorsque le malade a déjà été soumis à l'action du chloramphénicol avant que soit effectuée l'hémoculture.

D'après R. Martin, la coproculture se négative en huit jours dans 92 % des cas.

Le Minor a montré que les propriétés des souches isolées chez un même malade par hémoculture et par coproculture sont identiques, biologiquement et sérologiquement.

Sur vingt et une selles examinées entre le début de la maladie et le quatrième septenaire, cet auteur a isolé seize fois le germe pathogène.

Sur quatre-vingt-trois selles examinées, nous ne l'avons isolé que dix-sept fois.

Nos explorations personnelles ont porté sur 105 malades atteints de fièvre typhoïde — chez 83 d'entre eux seulement ont été pratiquées des coprocultures.

— 61 d'entre eux avaient une hémoculture positive ou un séro-diagnostic positif à Eberthella typhi ;
— 10 d'entre eux à l'un des paratyphi A ou B.

	Hémoculture +		Coproculture +
Nombre de cas	Eberth	Para	
83	61	10	17

La coproculture n'a été positive que chez 17 de ces sujets dont deux atteints de paratyphoïde.

Les dates de première constatation de positivité de la coproculture par rapport au début clinique de la maladie se situent :

— dans 2 cas au 5e jour,
— dans 1 cas au 6e jour,
— dans 5 cas au 9e jour,
— dans 2 cas au 14e jour,
— dans 1 cas au 16e jour,
— dans 2 cas au 19e jour,
— dans 1 cas au 27e jour,
— dans 3 cas au 30e jour.

Dès le début de nos observations, il nous avait semblé trouver un rapport entre la forme clinique de la maladie et la positivité de la coproculture, plus précisément entre l'aspect dothiénentérique avec diarrhée ocre abondante et l'aspect coprostatique si fréquent dans nos épidémies marseillaises.

	Formes coprostatiques	Formes diarrhériques	Formes pas notées
Nombre de cas	4	9	4
% de coproc. positives	23,5 %	52,9 %	

Ces résultats ne sont évidemment qu'approchés, puisque dans 4 cas sur 17, le caractère des selles n'a pas été noté.

On peut cependant envisager comme important un pourcentage de 52,9 % en faveur des formes diarrhéiques dothiénentériques.

Cette remarque comporte un certain nombre de conséquences :

— l'une, sans grand intérêt, est que dans une forme coprostatique, la recherche du bacille d'Eberth ou paratyphique par coproculture, a peu de chance d'être positive.

Dans ces cas, la primauté du renseignement doit être demandé à l'hémoculture.

— l'autre est que, dans les formes diothiénentériques, on peut demander à la coproculture *autant* qu'à l'hémoculture dans les 10 premiers jours de la maladie et *plus* qu'à l'hémoculture à partir du 10e jour de la maladie, et cela, pendant un laps de temps qui, dans certains cas, peut aller jusqu'au 30e jour après le début clinique et même après le début du traitement par l'antibiotique.

L'existence de ce double caractère distinctif :

— positivité de la coproculture,
— forme clinique de la fièvre typhoïde,

constitue, à nos yeux, le premier intérêt des explorations systématiques que nous avons entreprises.

C. - Conséquences dans l'épidémiologie :

Valeur épidémiologique des coproculture.

On ne saurait refuser aux constatations précédentes l'importance qu'elles méritent, mais si la signification diagnostique de la coproculture reste éminente, l'accord est général sur sa valeur épidémiologique.

L'excrétion bacillaire par les matières fécales peut, chez certains sujets, se prolonger pendant des mois et même des années.

La durée d'élimination est fort variable : quatre à cinq mois, un an, quatre ans, trente et un ans, autrement dit toute une vie.

L'élimination peut être intermittente et ne se faire que pendant des périodes plus ou moins longues. Ces sujets constituent les *porteurs chroniques de germes*.

Ils ne sont qu'un petit nombre, car dans la grande majorité des cas, l'élimination intestinale des bacilles d'Eberth cesse à la convalescence.

D'après Klinger, Brion et Kayser, chez 95 % des typhiques, l'examen des selles est négatif au bout de dix à quinze jours d'apyrexie.

Cependant, d'après ces auteurs, 5 % environ des malades peuvent rester porteurs de germes pendant deux à trois mois, et chez la moitié d'entre eux, la recherche des bacilles typhiques dans les selles est encore positive bien au delà de ce délai.

D'après Frosch, cela est plus fréquent chez les femmes et les enfants que chez les hommes.

On a noté des cas où il n'y avait pas eu d'élimination pendant la convalescence et où la reprise de l'élimination ne se fit qu'un peu plus tard.

On admet que l'origine des bacilles ainsi éliminés est dans la vésicule biliaire dont le contenu constitue un excellent milieu de culture.

En 1901, Pratt isola des Salmonella typhi de la vésicule biliaire de vingt et un typhiques sur trente morts de cette affection.

Scott en trouva vingt-quatre sur vingt-huit.

Droba isola Salmonella typhi dans des calculs, dix-sept ans après l'atteinte typhique.

En 1906, Findlay et Buchanan isolèrent le bacille de la vésicule biliaire, vingt-cinq ans après l'atteinte, et en trouvèrent aussi, à ce moment-là, dans les selles.

Il paraît clair que l'infection intestinale qui se produit au cours de la deuxième et de la troisième semaine de la maladie est due au passage du bacille de la vésicule biliaire et des plaques de Peyer dans l'intestin. Il est ensuite excrété par les fécès.

Les selles constituent donc une source importante de contamination, car elles sont le vecteur principal de la maladie.

Nous avons vu que la coproculture est le plus souvent positive au cours des deuxième et troisième septenaires et qu'elle se négative plus ou moins rapidement sous l'influence du traitement ; elle peut redevenir positive après l'arrêt du traitement. C'est Decobert qui, le premier, en 1902, a signalé ce fait dans une publication à l'Académie de Médecine.

Chez douze typhiques, il a trouvé des bacilles dans les déjections, quinze à vingt jours après la disparition de la fièvre ; dans un cas, pendant plus d'un mois. Il appela ces individus « *Les porteurs convalescents* ».

D'après Simon et Dennemark, 60 % des typhiques convalescents peuvent éliminer par intermittence le bacille d'Eberth pendant trois semaines.

D'après Klinger, cette élimination se prolongerait pendant six semaines, dans 13 % des cas.

D'après Koch, ces porteurs convalescents sont la principale source de la persistance de l'infection au sein d'une communauté. Le dépistage de ces porteurs convalescents se fera grâce à la coproculture, d'où son intérêt capital en épidémiologie.

Ceci nous amène à parler des porteurs de germes.

Les porteurs de germes :

D'après Wilson et Miles, on distingue :

— *Les porteurs temporaires* qui excrètent des bacilles pendant un an au plus. Ils sont divisés en :

a) Porteurs passifs qui excrètent des bacilles sans présenter de signes cliniques.

b) Porteurs actifs qui sont malades ou convalescents d'une salmonellose reconnue cliniquement.

— *Les porteurs chroniques* qui sont porteurs pendant plusieurs années et que Ramsine qualifie de « disséminateurs inconscients ». D'après Von Drigalski, le bacille typhique peut avoir une existence prolongée dans le corps humain. Certains sujets l'excrètent par les fécès, tandis que d'autres peuvent porter le bacille dans leurs tissus pendant longtemps, sans l'excréter.

D'après diverses statistiques américaines, il apparaît qu'environ 3 % des malades ayant eu une fièvre typhoïde reconnue cliniquement, deviennent des porteurs permanents et cette proportion peut, dans certains cas, être plus grande encore.

L'élimination des microbes se fait, dans de tels cas, de façon irrégulière, très abondante certains jours, très clairsemée à d'autres moments. Elle peut même se suspendre pendant un certain temps, pour reprendre ensuite. Certains individus ne deviennent contagieux que longtemps après avoir terminé leur fièvre typhoïde, alors qu'ils avaient tout d'abord semblé se débarrasser rapidement des germes. Il est vraisemblable que ces sujets sont porteurs d'une infection chronique de la vésicule biliaire, ou des voies biliaires, intra ou extra-hépatiques.

On assiste alors à de véritables décharges microbiennes, car les selles sont virulentes. C'est de cette manière que se transmet la fièvre typhoïde, d'homme à homme.

Problème des porteurs sains :

En 1897, au Val de Grâce, Remlinger et Schneider ont signalé la présence de bacilles d'Eberth dans les selles d'individus absolument sains, mais vivant dans le voisinage de typhiques.

C'est ainsi que chez dix soldats indemnes de fièvre typhoïde, ils trouvèrent cinq coprocultures positives.

Ces faits ont été confirmés par Conradi, Klinger, Lentz, Simon Thomas, etc...

Klinger, à Strasbourg, a examiné les matières fécales de mille sept cents personnes vivant dans l'entourage de typhiques et chez onze d'entre elles, il a isolé le bacille d'Eberth.

Ces individus, bacillifères non typhoïdiques, auraient tous eu des contacts plus ou moins prolongés avec des typhoïdiques.

La présence du bacille dans ces cas est, en général, fugace. Ces porteurs de germes sont des *porteurs éphémères.*

Plus près, Carnot et Weill-Hallé, chez vingt-et-un médecins et infirmières donnant des soins aux typhiques, ont trouvé quinze fois le bacille d'Eberth dans les matières fécales. La contamination cesse dès que ces porteurs éphémères sont soustraits à la contagion et, de ce fait, ils ne représentent pas un gros danger.

Par contre, il existe des *porteurs sains chroniques.*

On peut admettre avec Lentz, qu'il s'agit en réalité d'anciens typhiques dont la maladie avait passé inaperçue. Il s'agissait probablement d'une infection générale éberthienne si atypique qu'elle n'a pas été diagnostiquée.

C'est le plus souvent du paratyphique B qu'ils hébergent, parfois de l'Eberth, exceptionnellement du para A.

On trouva, chez beaucoup d'entre eux, une séro-réaction + démontrant l'existence d'une infection antérieure (H. Vincent). Ces individus sains ne peuvent pas être responsables de grandes épidémies, mais peuvent être à l'origine d'éclosion de foyers typhiques dans les colonnes militaires (Kelsch) ou sur les navires (Mourson) qui, depuis plusieurs mois, n'ont pas eu de contact avec un centre habité.

Nous prouvons ainsi l'existence de deux catégories d'individus contagieux :

— *Les individus malades,* typhiques authentiques et typhiques méconnus ;

— *Les individus sains,* ou plutôt apparemment sains que sont les porteurs chroniques.

En 1902 déjà, Koch et l'Ecole Allemande ont étudié cette question dont l'intérêt épidémiologique est capital. Il importe donc de déceler ces porteurs par la coprocul-

ture qui s'avère être une méthode de laboratoire très intéressante sur le plan épidémiologique..

Détection des porteurs par les examens de laboratoire :

On teste le sérum de tous les suspects par des agglutinines provenant de cultures de selles.

On recherche les agglutinines V.i. Chez les porteurs chroniques, la réaction est fortement positive. Chez les porteurs transitoires, on trouve des agglutinines V.i., mais en plus petite quantité.

Dans 90 % des cas, on trouve chez les porteurs chroniques des agglutinines V.i. dans le sérum.

Des porteurs occasionnels d'agglutinines V.i. peuvent avoir des coprocultures négatives.

Cette méthode de dépistage des porteurs par le sérodiagnostic V.i. est une *méthode indirecte*, mais fidèle, car il est constamment positif chez les porteurs, alors que l'élimination des germes par les selles peut être intermittente.

La coproculture constitue une *méthode directe* de dépistage. On utilise des milieux sélectifs d'enrichissement, type MULLER-KAUFFMANN et des milieux d'isolement, type WILSON-BLAIR.

NOS CONSTATATIONS.

Il ne nous a pas été possible de suivre assez longtemps les anciens malades pour prendre parti dans la discussion soulevée par les recherches des auteurs que nous avons cités. Un appel a été adressé à chacun d'eux. Seuls ont accepté de se rendre à notre convocation Mme SUS... et M. PRO...

Mme SUS... avait été atteinte, il y a deux ans, d'une fièvre typhoïde à Eberth, à forme coprostatique, et sa coproculture positive le 6e jour (après trois jours de traitement), était devenue négative le 14e jour. Elle est actuellement négative.

M. PRO..., atteint, il y a trois ans, d'une fièvre typhoïde à forme non précisée (dothiénentérique ou coprostatique), avait conservé une coproculture positive au 30e jour de la maladie, négative le 51e jour et le 58e jour. Sa forme clinique avait été extrêmement grave (syndrome malin total), nécessitant l'usage des sympatholytiques et de la cortisone. Elle est actuellement négative.

Mais notre dessein est moins vaste, et nous chercherons seulement à savoir la durée d'infection des selles chez nos 17 patients à coproculture positive. C'est ainsi que nous pouvons séparer nos malades en deux groupes :

1° - Le groupe des malades dont les coprocultures se négativent rapidement sous l'influence du traitement.

— Une coproculture se négativant en quatre jours chez une malade traitée depuis le 7e jour de la maladie.
— Une coproculture se négativant en 24 heures chez une malade traitée depuis le 15e jour de la maladie.
— Une coproculture se négativant en 6 jours chez une malade traitée depuis le 15e jour de la maladie.
— Une coproculture se négativant en 4 jours chez une malade traitée depuis le 12e jour de la maladie.

2° - Le groupe des malades dont les coprocultures se sont longtemps conservées positives et ne se sont négativées que tardivement.

— Une coproculture positive le 16e jour chez une malade traitée depuis le 5e jour de la maladie.
— Des coprocultures positives les 30e, 37e, 49e, 54e jours chez un malade traité depuis le 25e jour.
— Des coprocultures positives les 27e et 29e jours chez une malade traitée depuis le 18e jour.
— Une coproculture positive le 14e jour chez une malade traitée depuis le 4e jour.
— Une coproculture positive le 19e jour chez un malade traité depuis le 4e jour.
— Une coproculture positive le 30e jour chez un malade traité depuis le 8e jour.
— Des coprocultures positives les 19e et 22e jours chez un malade traité depuis le 4e jour.

Il apparaît ainsi évident que, malgré un traitement régulièrement conduit et efficace sur l'état général (les symptômes physiques et fonctionnels, amenant dans des délais courts un stade de convalescence), la persistance du germe dans l'intestin se dissocie très certainement de l'action de l'antibiotique.

Il serait facile de parler d'antibiotico-résistance. Rien ne le prouve. La guérison du malade l'improuve même, à moins de supposer que le « climat » biologique intestinal ne permette au bacille d'acquérir une chloramphénicolo-résistance qu'il ne saurait acquérir dans le sein du réticulo-endothélial.

Quoiqu'il en soit, il est évidemment insupportable de penser qu'un malade puisse quitter le milieu nosocomial, d'isolement, encore contagieux. Aucun convalescent ne doit quitter l'hôpital porteur de germe. S'il reste porteur il devra y être maintenu ; s'il en sort, c'est qu'il est stérilisé. Quel que soit le pourcentage de coprocultures positives de façon persistante, aucun n'est tolérable.

D'après nos observations, nous remarquons que les coprocultures se négativent, en général, dans des délais variant de 10 à 25 jours après le début de la maladie.

Cependant, pour un de nos sujets, la coproculture ne s'est négativée que le 60e jour, pour un autre le 46e jour, pour deux autres enfin le 38e jour. Dans aucune de nos observations, nous n'avons retrouvé de coproculture positive au delà de deux mois après le début de la maladie.

Ce sont donc, il faut y insister, quatre cas sur dix-sept, c'est-à-dire plus de 23 % des cas qui peuvent être considérés ici comme des convalescents porteurs de germes, donc contagieux.

Pourtant, aucun de nos malades n'a quitté l'hôpital avec une coproculture positive.

C'est donc à tort qu'on peut attribuer un taux, quelconque mais toujours excessif, au pourcentage des convalescents quittant l'hôpital porteurs de germes.

Et notre effort a porté sur la stérilisation du ou des foyers entretenant dans l'intestin cette présence néfaste de bacilles typhiques ou paratyphiques.

III

TRAITEMENT DES PORTEURS DE GERMES

L'arrivée des antibiotiques, d'une part, la meilleure connaissance du processus physiopathologique des fièvres typhoïdes d'autre part, ont permis de serrer de plus près un problème d'une importance capitale.

Le germe qui se retrouve dans l'intestin provient, à n'en pas douter, de deux sources :

— Ou bien la source locale, par prolifération et multiplication *in situ* dans le milieu intestinal ;

— Ou bien la source biliaire, l'intestin étant réensemencé soit continuellement, soit épisodiquement, par des bactéries, non virulentes ou peu virulentes, ayant trouvé dans les voies biliaires (la vésicule en particulier), un gite favorable.

Cette possibilité est bien connue depuis que de nombreux auteurs, cherchant à expliquer l'action de la fièvre typhoïde sur la lithiase vésiculaire et ne se contentant pas de la pathogénie humorale par hypercholestérolémie, firent des examens bactériologiques du contenu vésiculaire : bile et calculs. La découverte, plusieurs fois renouvelée, du bacille typhique, montrent la réalité de cette persistance bactérienne.

Plus récemment, B. Koch, dans son service de médecine interne de l'hôpital Bielefed, au cours des années 1951 et 1952, a constaté dans deux cas une récidive de typhoïde après sondage duodénal.

Dans les deux cas, le diagnostic de typhoïde avait été vérifié bactériologiquement et sérologiquement. Le traitement avait été effectué au moyen de la chloromycétine et la température était alors descendue en peu de jours. Le bacille typhique n'avait plus été rencontré à ce moment dans les selles et les urines. Mais au deuxième ou troisième jour après le sondage duodénal pour irrigation au sulfate de magnésium, la température remonta et des bacilles furent de nouveau trouvés dans les selles.

Par la suite, les deux patients quittèrent l'hôpital porteurs permanents de bacilles typhiques.

Mais l'apparition en thérapeutique d'antibiotiques fongiques allait fournir des armes à ceux qui tentent de détruire le germe, soit au niveau des voies biliaires, soit au niveau de l'intestin.

Les essais effectués avec la pénicilline ou avec la streptomycine ont été voués à l'échec.

Il était par ailleurs peu vraisemblable que le chloramphénicol administré durant toute la maladie, suivant les règles, n'ayant pas réalisé la destruction des germes, pût y parvenir, la guérison clinique étant acquise. Cette inefficacité du chloramphénicol pouvant être attribuée, en partie tout au moins, au fait que tous les antibiotiques (sauf la streptomycine) n'agissent qu'à la phase de multiplication active et non sur la phase saprophytique. On pourrait supposer aussi que, dans le milieu intestinal, les germes possédaient les moyens d'offrir une résistance à l'antibiotique qui, soulignons-le, est très rapidement résorbé dans le sang et ne se trouve donc en contact avec le bacille qu'un espace de temps très court.

La stérilisation des coprocultures dépend donc, en définitive :

1° - *D'un traitement antibiotique de la période aiguë* bien conduit et suffisamment poursuivi pendant les suites ;

2° - *D'une stérilisation du milieu intestinal et du milieu biliaire.*

1. Le traitement antibiotique de la fièvre typhoïde est actuellement très bien codifié.

La pratique de la « dose de charge » a été abandonnée, à cause des accidents neurotoxiques qu'elle entraînait parfois.

Est abandonnée aussi la pratique qui consistait à cesser le traitement par le chloramphénicol dans les 5 ou 6 jours qui succédaient au retour à la température normale.

La plupart des auteurs poursuivent le traitement bien au delà de cette durée. On a vu, dans la statistique de la Sécurité Sociale, l'influence de cette pratique sur les coprocultures : persistance du germe dans 40 % des cas après moins de 10 jours de traitement, 18 % après moins de 21 jours, 9 % si le traitement est prolongé plus de trois semaines.

Dans le service du Professeur agrégé Antoine Raybaud où nous avons effectué nos recherches, la règle de conduite est de traiter la phase aiguë par une dose moyenne de 0 g. 05 par kilo de poids jusqu'à 40 kilos, sans dépasser 2 g. au delà de ce poids. Quelle que soit la durée de la période de défervescence, l'administration de chloramphénicol est poursuivie pendant autant de jours qu'aurait duré la fièvre typhoïde normale, y compris la durée de la convalescence, c'est-à-dire jusqu'à la fin du quatrième septénaire après la date du début clinique de l'affection.

Il va sans dire que, si la forme est particulièrement grave, tous autres médicaments nécessaires sont utilisés, et que, si la fièvre typhoïde évolue normalement, le malade est réalimenté dès que possible et que l'autorisa-

tion du lever est fonction de la reprise des forces, sans attendre la fin de cure par le chloramphénicol. Il va sans dire aussi que l'hématogramme est particulièrement surveillé, de même que l'apparition de monilia dans les selles.

Avec cette méthode, les résultats ont été les suivants :

— 65 malades n'ont jamais eu de coproculturès positives à partir de l'administration de chloramphénicol.

Sur ce nombre, 14 présentaient une forme dothiénentérique, dont nous savons qu'en moyenne 52,9 % ont une coproculture positive. Ce sont donc *au moins* (car pour un grand nombre de ces 65 malades, l'observation ne spécifie pas le caractère des selles), 7 malades qui ont bénéficié immédiatement — dès le 1er jour — de la thérapeutique pour la négativation de la coproculture.

17 ont eu une coproculture positive.

1 a	été	négative	après	1	jour	de	traitement
2 ont	été	»	»	4	»		»
2 ont	été	»	»	6	»		»
1 a	été	»	»	7	»		»
1 a	été	»	»	13	»		»
1 a	été	»	»	15	»		»
1 a	été	»	»	16	»		»
1 a	été	»	»	18	»		»
2 ont	été	»	»	21	»		»
1 a	été	»	»	23	»		»
1 a	été	»	»	28	»		»
1 a	été	»	»	30	»		»
1 a	été	»	»	34	»		»
1 a	été	»	»	35	»		»

On peut considérer l'action du chloramphénicol comme plus efficace dans les trois premiers septenaires de la maladie, puisque nous obtenons 13 négativations sur 17 en 21 jours de traitement.

Mais il est des cas (4 sur 17 dans nos observations) où la coproculture est demeurée positive, au delà du troisième septenaire, malgré l'action du chloramphénicol.

2. Devant la persistance anormale de ces coprocultures positives, a été institué un traitement visant à stériliser le milieu biliaire.

Pour ce faire, les quatre patients chez qui se posait l'indication, ont été traités par la pratique d'un tubage duodénal quotidien et d'une injection intraveineuse quotidienne de 1,25 g. d'hexaméthylène tétramine, pendant dix jours.

Trois de nos sujets ont vu leur coproculture se négativer après la première cure. Un seul a dû subir une seconde cure.

Chez celui-ci, après l'échec de la première cure, nous avions tenté de réveiller la virulence du bacille qu'il hébergeait par une cure cortisonique sans chloramphénicol, le malade étant apyrétique depuis plusieurs jours. Nous fondions des espoirs injustifiés sur l'action accordée par SELYE à la cortisone de favoriser les infections microbiennes. Nous attendions un réveil de l'infection qui eut été traité aussitôt par le chloramphénicol. L'échec fut complet, et de la cortisone sur la virulence du germe, et de la méthode.

Des résultats que nous obtenions ainsi, il nous fallait conclure :

1° - à l'insuffisance inexplicable, dans quelques cas, de l'action du chloramphénicol ;

2° - à la réalité d'une retraite dans les voies biliaires du bacille devenu résistant ;

3° - à l'efficacité de la méthode de désinfection biliaire dans la négativation des coprocultures positives persévérantes ;

4° - à la valeur épidémiologique de cette méthode.

Nom et prénom	Formes cliniques	Hémoculture	Coprocultures	Traitement
AIT... Jules	C	Eberth Hém. + 3e jour	— 7e jour	3e jour Tifo
BAL... Antoinette	C	Eberth Hém. + 4e jour	— 3e jour — 17e jour	3e jour Tifo
BAR... Marie	C puis D	Eberth Hém. + 18e jour	— 19e jour — 29e jour	2e jour Tifo arrêt du traitement reprise le 18e jour
BAR... Antoinette	C	Para B Séro diag. + 8e jour	— 18e jour — 30e jour	7e jour Tifo
BEL... épouse BAL...	C	Eberth Hém. + 6e jour	— 8e jour — 20e jour	7e jour Tifo
BEN... Lonarissi	D	Hém. — 5e jour Séro Dq — 7e jour	— 9e jour	5e jour Tifo
BEN... épouse LEV...	C	Eberth Hém. + 2e jour	— 4e jour	2e jour Tifo
BEN... Georges	C	Eberth	— 23e jour	10e jour Tifo
BEN... Eliane	D	Hém. — 13e jour Séro Dq — 13e jour	— 13e jour — 24e jour	7e jour Tifo
BLA... Joseph	C	Hém. non pratiquée	— 17e jour	2e jour Tifo
BRE.. Pierre	C	Hém. non pratiquée	— 12e jour	e jour Tifo
BRE... Létitia	D	Eberth Hémo + 7e jour	+ 9e jour - + 11e jour — 14e jour - — 18e jour	8e jour Tifo
BRE... épouse LAF...	D	Eberth Séro Dq + 13e jour	— 19e jour	1er jour Tifo

Nom et prénom	Formes cliniques	Hémoculture	Coprocultures	Traitement
BOS... Mohamed	Selles normales	Eberth Hémo + 7e jour	— 20e jour	13e jour Tifo
BUH... Charles	Selles normales	Para B Séro-diag. + 9e jour	+ 9e jour — 16e jour	12e jour Tifo
CAR... Roger	D	Eberth Séro Dq + 4e jour	— 14e jour	8e jour Tifo
CAV.... Sébastienne	C	Eberth Hém. + 5e jour	— 27e jour — 36e jour	6e jour Tifo
CER... épouse BAU... ...	C	Eberth Hémo + 9e jour	— 14e jour — 23e jour	10e jour Tifo
CES... Constantin	D	Eberth Hém. + 5e jour	+ 9e jour - — 19e jour — 24e jour	6e jour Tifo
CES... Dimitri	C	Hém. non pratiquée	+ 5e jour — 17e jour	2e jour Tifo
CHA... Dérios	D	Eberth Hém. + 4e jour	— 9e jour - + 19e jour + 22e jour - — 27e jour	4e jour Tifo
CHA... Bernadette	C	Eberth Séro Dq + 12e jour	— 13e jour	12e jour Tifo
CHI... Raymond	C	Para A Séro Dq + 6e jour	— 20e jour	5e jour Tifo
CIA... François	D	Hém. — 7e jour Séro Dq — 9e jour	— 8e jour	6e jour Tifo
COL...	C	Eberth Hém. + 14e jour	— 17e jour — 22e jour	21e jour Tifo
COL... Vincent	C	Eberth Séro-diag. + au 1/400 au 12e jour	— 15e jour	2e jour Tifo

DEF...	C	Eberth Hém. — 5e jour	— 10e jour	5e jour Tifo
DE LAF... Charles	C	Para A Séro Dq + 8e jour	— 8e jour — 18e jour	8e jour Tifo
DEP... Claire	D	Eberth Séro Dq + 15e jour	— 20e jour — 30e jour	14e jour Tifo
DON... Jeanne	C	Eberth Hém. + 2e jour	+ 5e jour — 18e jour	3e jour Tifo
DUB... François	C	Eberth Séro Dq — 20e jour	— 20e jour	10e jour Tifo
DUP... Christian	D	Hém. non pratiquée	— 18e jour	4e jour Tifo
ERB... Richard	D	Eberth Hém. + 6e jour	+ 9e jour — 22e jour	4e jour Tifo
ETI... Marie-Angèle	D	rechute Hém. + 30e jour	— 32e jour	33e jour Tifo
FER... Josette	C	Eberth Séro Dq — 12e jour	— 20e jour	6e jour Tifo
FER...	D	Eberth Hém. + 4e jour	— 12e jour — 19e jour	10e jour Tifo
FUL... épouse FON...	D	Eberth Séro-diag. + 4e jour	— 13e jour	4e jour Tifo
GAR... Louise	D	Eberth Hém. + 5e jour	+ 16e jour - — 26e jour — 30e jour - — 44e jour	5e jour Tifo
GIR... ép. SCH...	Selles normales	Eberth Hémo + 7e jour	+ 9e jour - — 11e jour — 13e jour - — 18e jour	7e jour Tifo
GRO... Roger	C	Hém. — 5e jour	— 11e jour	5e jour Tifo
GUI... épouse FRA...	D	Eberth Séro Dq + 14e jour	— 30e jour	2e jour Tifo

Nom et prénom	Formes cliniques	Hémoculture	Coprocultures	Traitement
GUL... Mireille	C	Hém. — 5e jour	— 9e jour	3e jour Tifo
HEK...	C	Séro Dq + 3e jour	— 12e jour	2e jour Tifo
JOU... Jeanne ép. MAR...	C	Eberth Séro Dq + 3e jour	— 8e jour — 16e jour	2e jour Tifo
JUN... ép. BON...	C	Eberth Hém. + 10e jour	— 13e jour	6e jour Tifo
LAB... Irène	C	Eberth Hém. — 8e jour	— 8e jour — 11e jour	2e jour Tifo
LAU... Jean	C	Eberth Hém. + 6e jour	— 7e jour — 15e jour	10e jour Tifo
LAU... Roger	D puis C	Eberth Hém. — 25e jour	+ 30e jour - + 49e jour + 54e jour - — 60e jour — 67e jour	25e jour Tifo
LAV... Marcel	C	Hém. — 18e jour	— 24e jour	3e jour Tifo
MAR... ép. MAT..	C	Eberth Séro-diag. + 9e jour	— 20e jour	5e jour Tifo
MAR... Jacques	D	Para A Hém. — 4e jour Séro Dq + 12e jour	+ 5e jour - + 12e jour — 21e jour - — 26e jour	15e jour Tifo
MAR... Janine	D	Séro Dq — 7e jour	— 10e jour	8e jour Tifo
MAR... ép. LAU...	D	Eberth Hém. + 13e jour	+ 14e jour — 16e jour	15e jour Tifo
MER... André	C	Eberth Hém. + 6e jour	— 16e jour	8e jour Tifo
MOR... Joseph	C	Eberth Hém. + 5e jour	— 22e jour — 32e jour	5e jour Tifo

MOR... Annick	C	Para B Séro Dq + 7e jour	— 12e jour	7e jour Tifo
OCC... Marie, ép. GAE...	C	Eberth Séro Dq + 18e jour	+ 27e jour - + 29e jour — 46e jour	18e jour Tifo
OLI... Jean-Paul	D	Eberth Hém. + 4e jour	+ 19e jour - — 25e jour + 32e jour - — 38e jour — 43e jour	4e jour Tifo
OLL... ép. BER...	C	Eberth Séro Dq + 11e jour	— 14e jour	10e jour Tifo
ORH... Louis	C	Eberth Séro Dq + 20e jour	— 25e jour	20e jour Tifo
ORH... Jean-Claude	D	Hém. non pratiquée	— 8e jour	6e jour Tifo
PAN... Emile	Selles normales	Hém. non pratiquée	— 13e jour	3e jour Tifo
PAP... Simone	C puis D	Eberth Hém. + 5e jour	— 16e jour	7e jour Tifo
PIT... Odette	C	Eberth Hém. + 4e jour	+ 14e jour — 23e jour — 30e jour	4e jour Tifo
POY... ép. de St-LEG....	C	Eberth Séro Dq + 11e jour	— 18e jour	7e jour Tifo
PRO... Sylvain		Eberth + fièvre de Malte Séro Dq + 30e jour	+ 30e jour — 51e jour — 58e jour	33e jour Tifo
QUIL... Pierre	Selles normales	Eberth Séro Dq + 8e jour	— 21e jour - — 28e jour — 35e jour	11e jour Tifo
RIC... Alain	Selles normales	Hém. non pratiquée	— 7e jour — 26e jour	6e jour Tifo
RIC... Carmen	Selles normales	Eberth Séro Dq —	— 9e jour — 25e jour	8e jour Tifo

Nom et prénom	Formes cliniques	Hémoculture	Coproculture	Traitement
RIC... Daniel	Selles normales	Eberth Séro Dq —	— 9e jour	6e jour Tifo
ROID... Bernard		Eberth Hém. + 25e jour	— 45e jour	3e jour Tifo
ROD...		Eberth Hém. + 7e jour	+ 30e jour - — 38e jour — 42e jour	8e jour Tifo
STA... ép. MAJ...	D	Hémoculture non pratiquée	— 11e jour	3e jour Tifo
SUS...	C	Eberth Hém. + 5e jour	+ 6e jour - — 10e jour — 14e jour	3e jour Tifo
TIM... Lydia	C	Eberth Hém. + 6e jour	— 11e jour	6e jour Tifo
TOR... Jean	C	Eberth Hém. + 6e jour	— 12e jour	7e jour Tifo
TOU... René	C	Hém. non pratiquée	— 12e jour	2e jour Tifo
TRA... ép. SAL...	D	Eberth Hém. + 7e jour	— 9e jour	8e jour Tifo
TSI... Marie	Selles normales	Eberth Hém. + 4e jour	— 18e jour	3e jour Tifo
VER... Georges	Selles normales	Eberth Hém. + 3e jour	— 11e jour	2e jour Tifo
VER...	D	Eberth Hém. + 3e jour	— 13e jour — 20e jour	2e jour Tifo
VIN... René	Selles normales	Para A Séro Dq + 5e jour	— 18e jour	3e jour Tifo
WAT... Gérard	Selles normales	Para A Séro Dq — 14e jour	— 16e jour	4e jour Tifo

Nom et prénom	Coproculture positive	Coproculture négative	Durée du traitement
BRE... Létitia ...	+ 9e + 11e	— 14e — 18e	6 jours
BUH... Charles ..	+ 9e	— 16e	4 jours
CES... Constantin	+ 9e	— 19e — 24e	13 jours
CHA... Denios ..	+ 19 + 22e	— 9e — 27e	23 jours
DON... Jeanne ..	+ 5e	— 18e	15 jours
ERB... Richard ..	+ 9e	— 22e	18 jours
GAR... Louise ..	+ 16e	— 26e — 30e — 44e	21 jours
GIR... ép. SCHR...	+ 9e	— 11e — 13e — 18e	4 jours
LAU... Roger	+ 30e + 37e + 49e + 54e	— 60e — 67e	35 jours Uroform. I. V.
MAR... Jacques..	+ 5e + 12e	— 21e — 26e	6 jours
MAR... ép. LAU...	+ 14e	— 16e	1 jour
OCC... Marie ..	+ 27e + 29e	— 46e	28 jours Uroform. I. V.
OLI... Jean-Paul .	+ 19e + 32e	— 25e — 38e — 43e	34 jours Uroform. I. V.
PIT... Odette	+ 14e	— 23e	21 jours
PRO... Sylvain ...	+ 30e	— 51e	16 jours
ROD...	+ 30e	— 38e — 42e	30 jours Uroform. I. V.
SUS...	+ 6e	— 10e 14e	7 jours

CONCLUSIONS

L'épidémiologie des fièvres typhoïdes est dominée par la contagion interhumaine. Les agents les plus menaçants et les plus dangereux parce qu'insoupçonnés sont les porteurs de germes convalescents ou sains. Stebbin faisait remarquer récemment qu'il n'y a pas eu pendant 5 ans de fièvre typhoïde d'origine hydrique à New-York, tandis que les porteurs ont été directement responsables d'un grand nombre de cas.

S'il est difficile de dépister les porteurs sains, il est facile de détecter les porteurs convalescents.

Une seule mesure est nécessaire et efficace : la pratique systématique de la coproculture avec isolement des Eberthella typhi et des Salmonella para typhi, pendant la maladie et durant la convalescence, jusqu'à constatation de deux coprocultures négatives successives à 7 ou 10 jours d'intervalle. Cette mesure permet, dans la majorité des cas, de ne libérer les convalescents qu'après la fin de la période de contagiosité.

Le problème qui nous a préoccupé a été celui de la durée de persistance du bacille dans les selles des convalescents traités par le chloramphénicol à doses suffisantes et pendant un laps de temps suffisant.

Nous avons constaté, à notre tour, que cette persistance débordait quelquefois assez largement la durée de la convalescence.

C'est alors que s'est posé à nous le problème de la stérilisation du porteur. Faisant nôtre l'opinion qui déclare que le germe trouve un gîte dans la vésicule et les voies biliaires, nous avons traité ces sujets porteurs convalescents par une thérapeutique de drainage par tubage duodénal et des désinfections des voies biliaires par l'héxaméthylène tétramine ou uroformine par voie intra-veineuse.

Les résultats ont répondu à notre attente.

Nous avons soigné 105 malades typhiques — 17 d'entre eux avaient eu une coproculture positive en cours de maladie.

A la guérison clinique, quatre de ces malades éliminaient par voie fécale des bacilles d'Eberth.

On sait que le temps d'élimination de ces bacilles sans l'intervention d'aucune thérapeutique spécifique en cours de maladie est variable : 4 à 5 mois, un an, 4 ans, 31 ans, autrement dit toute une vie.

A l'issue de la thérapeutique que nous préconisons : drainage biliaire et uroformine I.V. le temps d'élimination a été réduit :

à 38 jours chez deux de nos malades,
à 46 jours chez une autre
et à 60 jours pour un autre enfin.

Nous avons pu renvoyer chez eux, sans inquiétude, la totalité de nos malades.

Cette constance de la stérilisation des porteurs convalescents s'oppose à la persistance de l'élimination bacillaire qui, suivant les statistiques, se situe habituellement entre 9 et 21 %.

Lu et Approuvé
Le Président de Thèse :
BLANC

Vu et Approuvé
Le Doyen :
G. MORIN.

Vu et Permis d'Imprimer N°
Aix, le Juillet 1957
Le Recteur : BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

1. D'AMBROSIO G. — A propos d'une épidémie de Typhoïde d'origine hydrique. *Rivista Italiana d'Igiene* (Pisa), 15-12-55.
2. AMBROSIONI P. - MASONI S. — Importance de la recherche des porteurs actifs avec les tests de contamination fécale d'une eau. *Nuovi Ann. Igiene Microb.* Juillet 54.
3. BALS M. — Influence du traitement antimicrobien de la fièvre typhoïde sur les porteurs de bacilles typhiques. *Rivista de Igiena, Microbiologie si Epidemiologie,* Juillet 55.
4. BANDY W. H. — Typhoid fever and raw milk. *Delaware, Med. Journ.,* 25 Sept. 55.
5. BERGTER K. — Problème du traitement des porteurs. *Aerztl. Wschr.,* 25 Mars 55.
6. BOMMER W. — Typhus-Dauerausscheider und offentliches Gesundheitswesen. *Oeff. Gesundhdienst.* July 1955.
7. BOYER J. — Epidémiologie et prophylaxie des infections typho-paratyphiques. *Revue du Praticien.* Juillet 1953.
8. BOYER J., CORRE-HURST L. et TISSIER M. — Acquisitions récentes dans l'épidémiologie et la prophylaxie des maladies infectieuses, 1952.
9. BRUYNOGHE R. — Les porteurs de germes du groupe des Salmonella Typhi. *Revue Médicale de Louvain,* 1949.
10. CARELLI A. — Sul'un epidemia di tifo di origine idrica. *Rivista italiana d'Igiene* (Pisa), 15 Juillet 1955.
11. COUPER W. R., NEWEL K. W., PAYNE D. J. — An outbreak of Typhoid fever associated with canned ox-tongue. *Lancet London,* June 56.
12. CROSNIER. — Cours d'Epidémiologie, Val de Grâce, 1950.
13. DANA R. — Considérations immunologiques sur la fièvre typhoïde traitée par les Antibiotiques : deux cas de récidives, un et quatre ans après une première atteinte. *Tunisie Médicale,* Déc. 53.
14. FERRABOUC L., BERNARD J. G. — A propos d'une épidémie de fièvre typhoïde chez des vaccinés. *Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris,* Juillet 56.
15. FILATOVICH E. P. — Treatment of Typhoid and Paratyphoid bacterial carriers. *Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii* (Moskova), July 55.
16. GRASSI E. — Ein Vorschlag Zur Verhutung chronischen Typhus bagterienausscheidung, in *Medizinische* n° 52, 24 Déc. 55.

17. GUINIER. — La coproculture dans les fièvres typhoïdes traitées par la chloromycétine. *Concours Médical,* Oct. 1950.

18. HIDDLESTONE H.J., MURPHY W. — The carrier state in S. Typhi infection, *New Zeland Medical Journal,* April 55.

19. HOBBS F.B. — Tracing a Typhoid carrier by means of sewer swals. *Lancet London,* 270, 2 June 56.

20. KAROLCEK J. — Examination of the phagocitic index as an auxiliary test for demonstration of Typhoid carriers. *Bratisl. lek. listy* 35, 31 August. 55.

21. KOCH B. — In *Deutsche Medizinische Wochenschrift,* 1953.

22. KORNS R.F. et TRUSSEL R. — Traitement des porteurs de germes de bacilles typhiques. *The Journal of Laboratory,* Sept. 48.

23. KORNS R.F. — Traitement des porteurs de bacilles typhiques chroniques par la Terramycine. *Journ. Lab. Clinic. Med.* Oct. 51.

24. LAPORTE A. — Le problème des rechutes dans les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes traitées par la chloromycétine. *Acquisitions médicales récentes,* 1950.

25. LITTMAN A — Le porteur chronique de bacilles typhiques. Effets de la cholécystectomie sur l'évolution bactériologique. *Journal Lab. et Clin. Medicine,* Avril 1949.

26. MARTIN R. et Coll. — 38 cas de fièvre typhoïde et 2 porteurs de germes traités par la chloromycétine. *Concours Médical,* 4 Mars 1950.

27. Mc MAHON D.P., HARTNAGEL A.C. — An outbreak of typhoid fever in a rural New-York state community. *N. Y. State J. M.,* 15 Déc. 53.

28. MORENZ J. — Zur Frage der Typhus und Paratyphus Keimeusscheider. *Zeitschrift für arztliche Fortbldung* (Iena), Feb. 56.

29. MORZYCKI J. — Investigations sur les porteurs de bacilles typhiques dans les aires d'endémicité et d'épidémicité. *Bull. Inst. Marine et Trop. Med.* Poland 1949.

30. MURDOCK C.R., LANSON G. T. — The application of modern tecniques to the detection of a typhoid carrier. *Ulster M. J.,* Nov. 55.

31. OLARU T., GHERMAN I. — Observatii in legature cu problema depistarii si supra vegherii purtatorilot de bacili tifici de peteitoriul capitalei. *Revista di Igiena* (Bucuresti), Sept. 55.

32. PARKE RM.T. — Human and animal sources of gasto intestinal infection. *Royal Sanitary Institute Journal Lond.,* Sept. 54.

33. RAYBAUD (ANTOINE). — L'état septicémique, Doin éditeur, 1955.

34. REME H. — Zur Erkennung und Behandlung der Typhusdauerausscheider, *Zentralblatt für Chirurgie* (Leipzig), 1954.

35. RENOUX G. — Hémocultures et coprocultures dans les typhoïdes traitées par la chloromycétine. *Concours Médical,* 1950.

36. SAINT-MARTIN et DESROULEAU. — Le dépistage des porteurs de germes par le sérodiagnostic Vi.

37. SAPIN-JALOUSTRE H., SAPIN-JALOUSTRE J. — Les porteurs de germes. *Concours Médical,* 22 Oct. 55.

38. SEDAILLAN P., ROCHAIX A. et SOHIER R. — *Traité d'hygiène et d'épidémiologie.*

39. SOHIER R. — Les porteurs de bacilles typhiques et paratyphiques. *Journal de Médecine de Lyon,* Mars 1949.

40. TANON. — Maladies épidémiques et contagieuses en France. *Bull. de l'Académie de Médecine,* 1954.

41. TOURNIER P. — Les examens de laboratoires dans les fièvres typhoïdes depuis la chloromycétine. *Bull. Médical,* Oct. 1950.

42. WILSON et MILES. — Traité de Bactériologie.

43. ZOELLER et RIEUX. — Les maladies infectieuses.

TABLE DES MATIERES

I. - Introduction 13

II. - La Coproculture dans les fiévres typhoïdes 17

— Techniques 18

— Valeur diagnostique 20

— Valeur épidémiologique 22

III. - Les porteurs de germes et leur traitement 29

— par les antibiotiques 30

— par tubage duodénal et désinfection des voies biliaires par voie générale 31

IV. - Conclusions 41

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.